

Evolución clínica de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P®

Clinical progress of patients with diabetic foot ulcer treated with Heberprot-P®

**Dra. Alina R. Alvarez Crespo ^I; Dra. Liuba Alonso Carbonell ^{II}; Isis Yera Alós ^{III};
Dra. Ana J. García Milián ^{III}**

I Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

II Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

III Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el Heberprot-P® prescrito para el tratamiento de la úlcera del pie diabético contribuye al restablecimiento del tejido de granulación favoreciendo su acción cicatrizante.

Objetivo: caracterizar la evolución clínica de los pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P®.

Método: se realizó un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, de seguimiento del Heberprot-P® poscomercializado, entre junio de 2007 y marzo de 2010 en la Ciudad de La Habana.

Resultados: el 53,1 % de los pacientes pertenecían al sexo femenino y la edad promedio fue $62,66 \pm 11,758$ años. La hipertensión arterial fue la patología que más se presentó en los pacientes con úlcera del pie diabético en un 65 %. En el 75,2 % de

los pacientes tratados con el producto se observó granulación completa. Los pacientes diabéticos tipo 2 presentaron con mayor frecuencia úlcera del pie diabético en un 66,1 % y las mismas se encontraban en el estadio 3 y 4 de Wagner con 39,5 y 27,7 % respectivamente. El 81,9 % de los pacientes utilizó la dosis de 75 µg. **Conclusiones:** se logró granulación completa en alrededor de las tres cuartas partes de los tratados, existió asociación entre la misma y el tipo de diabetes mellitus presentada.

DeCS: PIE DIABÉTICO/terapia; TEJIDO DE GRANULACIÓN; EVOLUCIÓN CLÍNICA; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: Heberprot-P®, prescribed for the treatment of diabetic foot ulcer, contributes to the re-establishment of the granulation tissue, being favorable to the cicatrisation process.

Objective: to characterize the clinical progress of patients with diabetic foot ulcer treated with Heberprot-P®.

Method: an observational, prospective, multicentric study of monitoring of the post-marketing of Heberprot-P® was conducted between June, 2007 and March, 2010 in Havana city.

Results: the 53.1 % of the patients were female and the average age was 62.66 ± 11.758 years old. High blood pressure was the most frequent pathology in the patients with diabetic foot ulcer, being present in the 65 % of them. In the 75.2 % of the patients treated with Heberprot-P®, a complete granulation was observed. Diabetic foot ulcers were more frequent in the 66.1 % of the type II diabetic patients; the ulcers were on stage 3 and 4 of Wagner (39.5 % and 27.7 %, respectively). The 81.9 % of the patients used the dose of 75 µg.

Conclusions: in around the three fourths of the medicated patients, a complete granulation was achieved; there was an association between it and the type of diabetes mellitus.

DeCS: DIABETIC FOOT/therapy; GRANULATION TISSUE; CLINICAL EVOLUTION; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

La primera institución establecida para el desarrollo de medicamentos biotecnológicos en Cuba fue el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), el cual desarrolla una gran gama de productos destinados al tratamiento de diversas afecciones. Entre los mismos se puede citar el Interferón alfa leucocitario natural, el Factor de Transferencia, el Interferón alfa 2b Recombinante Humano, el Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante, la Vacuna Recombinante de Hepatitis B, la Estreptoquinasa Recombinante, el Interferón Gamma Recombinante Humano, la Vacuna sintética vs *Haemophilus influenzae* tipo b, el Interferón alfa + Ribavirina, el Factor de Crecimiento de Colonias de Granulocitos, la Eritropoyetina humana recombinante, la Vacuna tetravalente DTP-HB, la Vacuna pentavalente DPT-HB-Hib y el Heberprot-P®, así como diferentes proteínas recombinantes y anticuerpos para diagnóstico.

Entre los logros más relevantes de este centro en los últimos años se encuentra el Heberprot-P®, el cual surge a partir del estudio del efecto del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCE Hu-r) sobre la restauración de daños en los nervios periféricos sometidos a traumas severos. La infiltración local de este producto demostró ser eficaz en la atenuación de las consecuencias de la isquemia neurogénica y la protección del tejido blando periférico.¹

Este medicamento novedoso y único en el mundo, es prescrito para el tratamiento de la úlcera del pie diabético (UPD). En estudios clínicos previos fase I, fase II y fase III, evidenció que administrado intralesionalmente lograba atenuar las consecuencias de la isquemia neurogénica, la protección del tejido blando periférico y contribuye al restablecimiento del tejido de granulación ya que favorece su acción cicatrizante, asociado este efecto a una reducción en el número de amputaciones.²

El Heberprot-P® se introduce en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba en el mes de abril de 2007, después de su aprobación por la Comisión del Formulario Nacional de Medicamentos. A partir de ese momento comienza una estrategia de extensión en el Sistema Nacional de Salud, con el objetivo de implementar su uso y el manejo integral de la UPD en todos los servicios de atención al paciente diabético. Al unísono con esta estrategia, el CIGB establece relaciones de trabajo con el Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología desde mayo de 2007 con el propósito de continuar el estudio de poscomercialización, se decide extender el uso del producto a la Atención Primaria de Salud con la creación de la consulta municipal de atención integral al diabético a partir del año 2010.³

Conocer la utilización del Heberprot-P® en las instituciones de Ciudad de La Habana en el período de junio de 2007 a marzo de 2010 motivó a realizar este trabajo con el objetivo de caracterizar la evolución clínica de los pacientes con UPD tratados con este producto.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, prospectivo, longitudinal y multicéntrico, de seguimiento del Heberprot-P® poscomercializado. La investigación se desarrolló entre junio de 2007 y marzo de 2010 en siete hospitales y cuatro policlínicos de la Ciudad de La Habana donde se aplicó el medicamento.

El universo estuvo conformado por el total de pacientes con diagnóstico de UPD en la provincia durante el período de estudio y la muestra quedó constituida por 177 pacientes adultos, que acudieron a recibir tratamiento en dichas instituciones en el período estudiado.

Se seleccionaron un grupo de variables con el fin de dar cumplimiento a los objetivos trazados, tales como:

- Edad: años cumplidos por el paciente desde el nacimiento hasta el momento de administración del Heberprot-P®
- Género: clasificación natural de la especie (femenino o masculino).
- Antecedentes patológicos personales: presencia o no de enfermedades asociadas en el paciente al incluirse en la investigación.
- Tipo de diabetes mellitus (DM): clasificación de la DM presente en el paciente al incluirse en la investigación. Las categorías se corresponden según la definición de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).¹
- Estadio clínico de la lesión según clasificación de Wagner: estadio clínico en que se encuentra la UPD según la clasificación de Wagner1 antes del tratamiento con Heberprot-P® y contempla cinco grados:

Grado 1: úlcera superficial que no afecta aún el tejido celular subcutáneo. Celulitis superficial.

Grado 2: úlcera profunda no complicada que afecta el tendón, hueso o cápsula, pero con ausencia de osteomielitis o abscesos.

Grado 3: úlcera profunda, complicada, con manifestaciones infecciosas: osteomielitis y abscesos.

Grado 4: gangrena necrotizante limitada (dedos, antepié y talón).

Grado 5: gangrena extensa.

- Dosis utilizada: dosis de Heberprot-P® que se administra al paciente (expresada en microgramos).
- Granulación completa de la lesión: presencia macroscópica de formaciones granulares o miliares rojizas, difusas, dispersas, lustrosas y de fácil sangramiento a la manipulación, y la no granulación se considera cuando el material productivo no es capaz de conducir el cierre total de la lesión por segunda intención.

Se diseñó un modelo de vaciamiento de datos donde se recolectó la información necesaria y transferida posteriormente a una base de datos creada en el paquete

estadístico SPSS versión 11.5. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y la media y desviación estándar para variables cuantitativas.

Se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson para relacionar la variable principal (granulación) con otras variables seleccionadas. Se analizó previamente su cumplimiento y en todos los casos se consideró significación estadística a valores de p menores de 0,05 y una confiabilidad de un 95 %.

Los resultados se presentaron en tablas para su mejor comprensión y análisis.

RESULTADOS

La distribución según sexo, mostró predominio del sexo femenino (53,1 %) respecto al masculino (46,9 %). En ambos sexos la aparición de pacientes con UPD aumentó con la edad. La media de edad fue de $62,66 \pm 11,758$ años. ([Tabla 1](#))

Tabla 1. Pacientes que recibieron tratamiento con Heberprot-P® según grupos de edad y sexo

Grupos de Edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
15 a 30 años	2	1,1	1	0,6	3	1,7
31 a 45 años	3	1,7	7	4	10	5,6
46 a 60 años	28	15,8	30	16,9	58	32,8
61 y más	61	34,5	45	25,4	106	59,9
Total	94	53,1	83	46,9	177	100

La hipertensión arterial (HTA) fue la enfermedad que predominó en los pacientes tratados con Heberprot-P® en un 65 %, seguido de la historia de úlceras anteriores con un 32,2 %. Alrededor de un 25 % presentaron cardiopatía isquémica, hábito de fumar e historia de amputaciones anteriores. ([Tabla 2](#))

Tabla 2. Enfermedades más frecuentes encontradas en los pacientes con úlcera de pie diabético tratados con Heberprot-P®

Enfermedades más frecuentes encontradas en los pacientes con úlcera de pie diabético	No	% (n=177)
Hipertensión Arterial	115	65
Historia de úlceras anteriores	57	32,2
Cardiopatía Isquémica	45	25,4
Historia de amputación anterior	41	23,2
Hábito de Fumar	44	24,9

Se describió la frecuencia de granulación en la población estudiada. Se observó elevado porcentaje de pacientes que logran granulación completa de la lesión (75,2 %) con la administración del Heberprot-P®, fueron los pacientes diabéticos tipo 2 los que mayor frecuencia presentaron UPD en la población estudiada con 117 pacientes, para un 66,1 %. El 53,7 % de los pacientes que granularon eran diabéticos tipo 2, con una $p=0,015$ por lo que podemos decir que existió asociación estadística entre la granulación y el tipo de DM. ([Tabla 3](#))

Tabla 3. Pacientes que granularon con la administración del Heberprot-P® según variables seleccionadas: tipo de diabetes mellitus, clasificación de Wagner y dosis de Heberprot-P® recibida

Variables	Granulación completa				Total		
	Si		No		N	%	p
	N	%	N	%			
	133	75,2	44	24,8	177	100	
Tipo de Diabetes Mellitus							
DM tipo 1	38	21,5	22	12,4	60	33,9	p=0,015
DM tipo 2	95	53,7	22	12,4	117	66,1	
Estadio clínico de la úlcera de pie diabético según Wagner							
Grado 1	5	2,8	0	0	5	2,8	p=0,386
Grado 2	22	12,5	8	4,5	30	17	
Grado 3	56	31,6	14	7,9	70	39,5	
Grado 4	35	19,8	14	7,9	49	27,7	
Grado 5	4	2,3	0	0	4	2,3	
Sin clasificar	11	6,2	8	4,5	19	10,7	
Dosis de Heberprot-P®							
25 µg	27	15,3	5	2,8	32	18,1	p=0,020
75 µg	106	59,9	39	22	145	81,9	

El producto se utilizó con mayor frecuencia en UPD en estadio 3 y 4 de Wagner con 39,5 % y 27,7 % respectivamente. El 31,6 % de los pacientes que tenían una UPD en estadio 3 granularon, seguido de las UPD en estadio 4 con un 19,8 %. El 59,9 % de los pacientes que granularon utilizaron la dosis de 75 µg.

DISCUSIÓN

Los resultados con respecto a la edad y el sexo coinciden con otros estudios realizados.⁴⁻⁸ Domínguez Caballero y Ramírez Calzadilla en sus tesis de doctorado, realizadas en las provincias centrales y en las provincias de Holguín, Granma y Santiago de Cuba encontraron que la edad promedio fue similar. Con respecto al sexo se encontró un predominio de las féminas. Otros autores reportan en sus estudios datos análogos a los encontrados en la presente investigación.⁸⁻¹¹

García Herrera y Fernández Montequín,¹⁰ en un estudio sobre generalidades del pie diabético (PD) encontraron que el mismo fue más frecuente en el sexo femenino y en los pacientes mayores de 60 años. Sin embargo, en otros estudios realizados por el mismo autor en los años 2007² y 2009,¹ se detectó que el sexo masculino fue el más frecuente; resultado similar al obtenido por Franco Pérez, et, al,¹² en su estudio sobre evolución de las amputaciones de dedos abiertas y cerradas en el PD donde halló que el sexo masculino fue el predominante.

En opinión de los autores el predominio del sexo femenino se relaciona con la prevalencia de la DM, donde es más alta la cifra de pacientes afectados que corresponden con este sexo, con una tasa de 55,8 por cada 1 000 habitantes frente a una de 35,7 en el sexo masculino, según datos correspondientes al Anuario Estadístico de Cuba de 2011.¹

En estudios previos con éste fármaco en el país, la mayor comorbilidad encontrada en los pacientes fue la cardiopatía isquémica y la HTA.^{2,4} Otras publicaciones no exponen este dato.¹

El objetivo del tratamiento de las ulceraciones en los pies de diabéticos es lograr su curación a través de la cicatrización. El Heberprot-P® fue creado para inducir la

granulación del tejido y un cierre definitivo de la lesión por segunda intención; propósitos que se demuestran en los porcentajes de granulación y cierre que se logran en períodos tan cortos como resulta la etapa de tratamiento, la que dura como máximo alrededor de ocho semanas.⁴⁻⁶

De manera similar a lo encontrado en esta investigación, en el estudio Una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el PD, realizado en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Quirúrgico de 10 de Octubre, en el año 2008, se observó que el 92, 3 % de los pacientes tuvo respuesta satisfactoria (definida como epitelización, granulación completa o parcial del área inicial de la lesión entre el 50, 0 % y el 75, 0 %).⁹ Fernández Montequín, et, al,² señaló que se alcanza la curación completa a las 20 semanas en el 56, 5 % de los pacientes tratados con dosis de 75 µg y en el 50 % de aquellos donde se empleó una dosis de 25 µg.² Este mismo autor en un ensayo clínico (EC) realizado en 2009 planteó que se obtiene la curación completa en 46 de 53 pacientes tratados con dosis de 75 µg y en 34 de los 48 tratados con dosis de 25 µg y solo en 28 de 48 de los que emplearon placebo.¹

En diferentes estudios revisados sobre el Bepaclermin y el Apligraft (un sustituto de piel obtenido por biotecnología), el rango de resultados satisfactorios en el tratamiento de la UPD oscila entre el 40 % y el 50 %, resultados muy inferiores al obtenido con el uso del Heberprot-P®, además estas modalidades terapéuticas, a diferencia de este fármaco, solo han sido recomendadas en los primeros grados de la clasificación de Wagner y en úlceras neuropáticas, no isquémicas, con diámetro inferior a 10 cm².¹³⁻¹⁵ Otro factor de crecimiento empleado, el estimulante de colonias de granulocitos, ha sido evaluado en un metanálisis de 5 EC contra placebo y muestra que esta alternativa terapéutica no aumenta la probabilidad de curación ni acorta el tiempo para que se logre el control de la infección, aunque reduce la tasa de amputación.² Estos criterios, a pesar de que no son estrictamente comparables con los de este estudio, permiten sugerir que los resultados alcanzados con Heberprot-P® son clínicamente superiores para lograr la curación de la UPD.

Diferentes factores pueden estar relacionados con la granulación de la lesión. El tipo de diabetes mostró asociación significativa con la granulación completa de la UPD al término del tratamiento ($p = 0.015$).

Según la ADA, los pacientes se pueden clasificar en diabetes tipo 1 o tipo 2.⁴ La primera afecta entre el 5 % y 10 % de todos los diabéticos, es dependiente de insulina y tiene una base autoinmune con destrucción de las células beta del páncreas. La tipo 2 alcanza del 90 % al 95 % de todos los diabéticos, no es dependiente de insulina y en general puede existir un aumento de la resistencia a la actividad periférica de la hormona o un déficit relativo de su secreción, lo que coincide con nuestro estudio.

La clasificación de las ulceraciones facilita una conducta terapéutica lógica y ayuda en la predicción del resultado que se desea alcanzar. La clasificación más aceptada y extendida es el sistema de clasificación de Wagner de 5 grados, que se basa según explicamos en el método, en la profundidad de la penetración, la presencia de osteomielitis o gangrena y la extensión de la necrosis tisular.

Los resultados encontrados coinciden con Hernández Rivero, et, al,⁷ que reportan un 69, 2 % de pacientes con UPD grado 3. Berlanga Acosta, et, al,¹ recoge en su estudio, un predominio de pacientes con UPD grado 4¹ y Fernández Montequín, et, al,¹³ reporta que la mayoría de sus pacientes presentan UPD grado 3. En otro estudio existe una proporción semejante de pacientes con UPD catalogados como grado 3 y 4.²

No se corroboró asociación significativa entre las variables dosis y granulación completa ($p > 0,05$) y fue más frecuente la granulación completa cuando se utilizó la dosis de 75 μ g.

En un estudio clínico fase III, doble ciego, aleatorizado contra placebo donde se evaluó el uso de Heberprot-P® para lograr granulación de la UPD; a las dos semanas de comenzado el tratamiento, se observó que era 7,5 veces más probable que se alcanzara la granulación en más del 50 % de la lesión cuando se empleaba la dosis de 75 μ g que cuando se utilizaba placebo (OR: 7,5; IC 95 %: 2,9-18,9) y 3, 7 veces más que el placebo cuando se empleaban 25 μ g (OR: 3,7; IC 95 %: 1,6-8,7).¹⁶⁻¹⁹

No obstante, en ese estudio no se compararon ambas dosis entre sí según la granulación alcanzada. A la octava semana de tratamiento la respuesta de granulación completa en el grupo de 75 μ g fue 4, 7 veces mayor con respecto al placebo con un número necesario a tratar (NNT) de 4 y 1, 7 veces mayor en el grupo que se utilizó la

dosis de 25 µg con un NNT de 8. Igualmente, en el estudio de Fernández Montequín, et, al,¹⁷ la dosis de 75 µg se correlaciona con un mayor grado de granulación que la dosis de 25 µg (56,6 % y 50 % respectivamente).²⁰

Estos resultados deben interpretarse con cautela según los autores, pues la disponibilidad de una u otra forma de presentación en las instituciones fue un elemento que estuvo presente durante todo el período de estudio, sumado a las indicaciones de uso del producto, que recomienda la prescripción de la dosis de 75 µg en las úlceras más complejas, (tipo de lesión que predominó entre los pacientes estudiados) y la de 25 µg para los grados menos avanzados.

CONCLUSIONES

El Heberprot-P® es eficaz en las condiciones de la práctica clínica habitual para conseguir la granulación completa en la UPD. Las características clínicas, demográficas, y la evolución clínica de los pacientes tratados con Heberprot-P®, han contribuido a enriquecer el perfil farmacoepidemiológico del producto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berlanga Acosta J, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Rio A, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in-patient with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2006;3(3):232-9.
2. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutierrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intralesional injections of Citoprot-P_ (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J.* 2007;4:333-43.
3. Colectivo de autores. Experiencia Cubana en la extensión del uso del Heberprot -P. En: Fernández-Montequín J, Berlanga Acosta J, López Saura PA, López Mola E, Herrera ML, Yera Alós I, et al. *Infiltración del Heberprot-P.* La Habana: Editorial Elfos Scientiae; 2009. p. 100-6.
4. American Diabetes Association (ADA). *Diagnosis and classification of diabetes*

- mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31(1):55-60.
5. Wagner FW. The dysvascular foot a system for diagnosis and treatment. *J Foot Ankle Surg.* 1981;2:64-122.
 6. Llanes Barrios JA, Fernández Montequín JI, Seuc AH, Chirino Carreño N, Hernández Rivero MJ. Caracterización del pie diabético y algunos de sus factores de riesgo. *Rev Cubana Ang Cir Vasc.* 2010;13(2):10-8.
 7. Hernández Rivero MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lapera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Rev Cubana Ang Cir Vasc.* 2009;10(1):3-11.
 8. García García Y, del Olmo Pimentel D, Valor IZ, Barnés Domínguez JA, Valdés Pérez C. Caracterización clínica de pacientes hospitalizados con una primera amputación de miembros inferiores por pie diabético. *Rev Cubana Ang Cir Vasc.* 2012;13(2):8.
 9. González Acosta S, Calaña González-Posada B, Marrero Rodríguez I, López Fernández R. Evolución clínica del tratamiento en el pie diabético con Heberprot-P o con el método convencional. *Rev Cubana Ang Cir Vasc.* 2011;11(2):8-17.
 10. García Herrera AL, Fernández Montequín J. Generalidades del pie diabético. En: García Herrera AL, Fernández Montequín J, Rodríguez FR, editores. *El pie diabético.* 1ra ed. Madrid: Elsevier; 2004. 1-27.
 11. Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-González G, López Mola E, Galán-Naranjo K, Ramírez-Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int Wound J.* 2009;6(1):67-72.
 12. Franco Pérez N, Valdés Pérez C, Llanes Barrios JA, Reynaldo Concepción D, Pérez Leonard D. Las amputaciones de dedos abiertas y cerradas: su evolución en el pie diabético. *Rev Cubana Ang Cir Vasc.* 2010;11(1):12-23.
 13. Ministerio de Salud Pública. *Anuario Estadístico de Salud.* La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos; 2011.
 14. Guzmán Cayado M, Barreto Cruz T, Casanueva Cabeza MF, Pérez Chi JC. Algunos factores clínicos de riesgo de amputación en un grupo de diabéticos del municipio Artemisa. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2006;25(1):4-17.
 15. Llanes Barrios JA, Puentes Madera I, Figueredo DM, Rubio Medina Y, Valdés Pérez C. Caracterización de las afecciones vasculares en pacientes diabéticos del municipio de Jaruco. *Rev Cubana Ang Cir Vasc.* 2011;12(1):9-21.
 16. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, et al. Cuban Diabetic Foot Study Group. Intra-lesional

- injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J.* 2009 Dec;6(6):432-43.
17. Papanas N, Maltezos E. Growth Factors in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: New Technologies, Any Promises? *Int Wound J.* 2007;6:37-53.
18. Hardikar JV. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based gel in diabetic foot ulcers: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India. *Int Wound J.* 2005;17(6):141-52.
19. Cavorsi J, Vicari F, Wirthlin DJ, Ennis W, Kirsner R, O'Connell SM, et al. Best-practice algorithms for the use of a bilayered living cell therapy (Apligraf) in the treatment of lower-extremity ulcers. *Int Wound J.* 2006;14(2):102-9.
20. Berlanga Acosta J, Lodos J, Reyes O, Infante JF, Caballero E, López-Saura P. Epidermal growth factor stimulated re-epithelialization in pigs. The possible role of acute-wound proteases. *Rev Biotec Aplic* 1998;15(1):83-7.

Recibido: 22 de julio de 2013

Aprobado: 17 de septiembre de 2013

Dra. Alina R. Álvarez Crespo. Médico Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Farmacia Clínica. Profesor Asistente. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. Email: alinaalvarez@infomed.sld.cu